

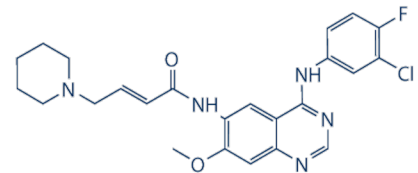
Dacomitinib (EGFR抑制剂)

产品编号	产品名称	包装
SF5373-10mM	Dacomitinib (EGFR抑制剂)	10mM×0.2ml
SF5373-5mg	Dacomitinib (EGFR抑制剂)	5mg
SF5373-25mg	Dacomitinib (EGFR抑制剂)	25mg

产品简介:

➤ 化学信息:

化学名	(E)-N-[4-(3-chloro-4-fluoroanilino)-7-methoxyquinazolin-6-yl]-4-piperidin-1-ylbut-2-enamide
简称	Dacomitinib
别名	PF299804, UNII-2XJX250C20, PF299
中文名	达克替尼
化学式	C ₂₄ H ₂₅ ClFN ₅ O ₂
分子量	469.94
CAS号	1110813-31-4
纯度	98%
溶剂/溶解度	Water <1mg/ml; DMSO 19mg/ml; Ethanol <1mg/ml
溶液配制	5mg加入1.06ml DMSO, 或每4.70mg加入1ml DMSO, 配制成10mM溶液。SF5373-10mM用DMSO配制。



➤ 生物信息:

产品描述	Dacomitinib (PF299804, PF299)是一种有效的, 不可逆的泛ErbB抑制剂, 最有效作用于EGFR, 无细胞试验中IC ₅₀ 为6nM, 高效作用于携带EGFR或ERBB2突变型(耐Gefitinib)和携带EGFR T790M突变型的NSCLCs. Phase 2。				
信号通路	Protein Tyrosine Kinase; Angiogenesis; JAK/STAT				
靶点	EGFR	ErbB2	ErbB4	—	—
IC ₅₀	6.0nM	45.7nM	73.7nM	—	—
体外研究	PF299804是ERBB家族激酶的特异性抑制剂。PF299804抑制EGFR信号传导, 并诱导包含EGFR T790M的H3255 GR细胞系凋亡。PF299804能够有效作用于对gefitinib-敏感的和耐药的NSCLC细胞系。PF299804抑制表达T790M突变体的H3255和HCC827细胞的生长。T790M突变体存在下, PF299804抑制EGFR磷酸化。通过在ATP位点的结合, 以及ERBB家族成员的催化域中亲核性半胱氨酸残基的共价修饰, PF-299804能够不可逆抑制ERBB酪氨酸激酶活性。PF299804在HER2-扩增的胃癌细胞(SNU216, N87)中表现出显著的生长抑制作用, 并且与其他EGFR酪氨酸激酶抑制剂, 包括gefitinib、lapatinib、BIBW-2992和CI-1033相比, PF299804具有低50%的抑制浓度值。在HER2-扩增的胃癌细胞, PF299804诱导细胞凋亡和G1期阻滞, 并抑制HER家族和下游信号通路, 包括STAT3、AKT和细胞外信号调节激酶(ERK)中受体磷酸化。PF299804也会阻断SNU216细胞中EGFR/HER2、HER2/HER3和HER3/HER4异质二聚体形成, 以及HER3与p85α的结合。一项最近的研究使用47种人乳腺癌和永生的乳腺上皮细胞系, 以评估PF299804的抑制作用, 结果表明, 相对于非扩增细胞系(RR=3.39, p<0.0001), PF299804优先抑制HER-2-扩增的乳腺癌细胞系的生长。在大多数敏感细胞系中, PF299804降低HER2、EGFR、HER4、AKT和ERK的磷酸化作用。PF299804通过G0/G1期阻滞, 并诱导细胞凋亡发挥其抗增殖作用。				
体内研究	PF299804口服给药有效抑制HCC827 Del/T790M异种移植物的生长。PF-299804(15mg/kg)低剂量口服给药引起显著的抗肿瘤活性, 包括在各种人肿瘤异种移植模型中引起显著的肿瘤退化, 如表达和/或过表达ERBB家族成员, 或与耐gefitinib和erlotinib相关的含有双重突变(L858R/T790M)的ERBB1(EGFR)异种移植模型。				
临床实验	N/A				
特征	N/A				

➤ 相关实验数据(此数据来自于公开文献, 碧云天并不保证其有效性):

酶活性检测实验

方法	ERBB1, ERBB 2和ERBB4细胞质融合蛋白通过使用PCR将ERBB1序列(Met-668到Ala-1211), ERBB2(Ile-675到Val-1256)和ERBB4序列(Gly-259)复制到杆状病毒载体制备。蛋白质在杆状病毒感染的Sf9昆虫细胞中以GST融合蛋白表达。蛋白质使用谷胱甘肽琼脂糖磁珠通过亲和色谱法纯化。ERBB酪氨酸激酶活性的抑制使用基于ELISA受体的酪氨酸激酶试验评估。激酶反应(每50µl反应混合物包含50mM HEPES, pH 7.4, 125mM NaCl, 10mM MgCl ₂ , 100µM原砷酸钠, 2mM二硫苏糖醇, 20µM ATP, PF299804或载体对照和1-5nM GST-erbB)在0.25mg/ml poly-Glu-Tyr包被的96孔板上进行。反应在室温下摇晃培育6分钟。除去反应混合物停止反应, 然后用洗涤缓冲液(0.1% Tween 20的PBS溶液)清洗孔。耦合到辣根过氧化物酶(HRP)的0.2µg/ml抗磷酸酪氨酸抗体(致癌基因Ab-4; 50µl/well), 在包含3% BSA和0.05% Tween 20的PBS中稀释, 将其加入后, 在室温下摇晃25分钟, 以检测磷酸化的酪氨酸残基。将抗体移除, 板在洗涤缓冲液中清洗。将HRP底物(SureBlue3,3',5,5'-四甲基联苯胺或TMB)加入(50µl/孔), 并在室温下摇晃培育10-20分钟。TMB反应通过加入50µl停止溶液(0.09N H ₂ SO ₄)停止。信号通过测量450nm下的吸光度定量。使用中值效应法测定PF299804的IC ₅₀ 值。
----	---

细胞实验	
细胞系	各种NSCLC细胞系
浓度	0-20nM
处理时间	72小时
方法	生长和生长抑制通过5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四唑(MTS)法测定。该试验中, 比色法测定活细胞数量是基于细胞对MTS的生物还原, 以形成可溶于细胞培养基的甲臞产物, 通过分光光度法检测。将细胞暴露处理72小时, 每个实验使用的细胞数量根据经验测定。所有实验点在6到12个孔中建立, 并且所有实验至少重复3次。这些数据使用GraphPad Prism 3.00版的Windows (GraphPad软件)直观显示。曲线使用非线性回归模型通过S形剂量反应曲线拟合。

动物实验	
动物模型	HCC827-GFP或HCC827-Del/T790M肺癌细胞(在0.2ml PBS中)皮下移植到裸鼠右下方四分之一侧腹。
配制	PF299804以10mM在-20°C下溶解于DMSO
剂量	10mg/kg
给药方式	口服强饲给药

➤ 参考文献:

- 1.Engelman JA, et al, Cancer Res, 2007, 67(24), 11924-11932.
- 2.Gonzales AJ, et al, Mol Cancer Ther, 2008, 7(7), 1880-1889.
- 3.Nam HJ, et al, Mol Cancer Ther, 2012, 11(2), 439-451.

包装清单:

产品编号	产品名称	包装
SF5373-10mM	Dacomitinib (EGFR抑制剂)	10mM×0.2ml
SF5373-5mg	Dacomitinib (EGFR抑制剂)	5mg
SF5373-25mg	Dacomitinib (EGFR抑制剂)	25mg
—	说明书	1份

保存条件:

-20°C保存, 至少一年有效。5mg和25mg包装也可以室温保存, 至少6个月有效。如果溶于非DMSO溶剂, 建议分装后-80°C保存, 预计6个月有效。

注意事项:

- 本产品对人体有害, 操作时请小心, 并注意有效防护以避免直接接触人体或吸入体内。
- 本产品仅限于专业人员的科学研究用, 不得用于临床诊断或治疗, 不得用于食品或药品, 不得存放于普通住宅内。
- 为了您的安全和健康, 请穿实验服并戴一次性手套操作。

使用说明:

1. 收到产品后请立即按照说明书推荐的条件保存。使用前可以在2,000-10,000g离心数秒, 以使液体或粉末充分沉淀至管底后再开盖使用。
2. 对于10mM溶液, 可直接稀释使用。对于固体, 请根据本产品的溶解性及实验目的选择相应溶剂配制高浓度的储备液(母液)后使用。
3. 具体的最佳工作浓度请参考本说明书中的体外、体内研究结果或其他相关文献, 或者根据实验目的, 以及所培养的特定细胞和组织, 通过实验进行摸索和优化。
4. 不同实验动物依据体表面积等效剂量转换表请参考如下网页: <http://www.beyotime.com/support/animal-dose.htm>

Version 2017.11.01